

Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Mainz

ZUR BEDEUTUNG DES SAUERSTOFFPARTIALDRUCKES
FÜR DIE KONTRAKTILITÄT UND DEN STOFFWECHSEL ISOLIERTER
MEERSCHWEINCHENHERZEN BEI EINWIRKUNG POSITIV INOTROP
WIRKSAMER PHARMAKA

Inauguraldissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der Medizin der
Johannes Gutenberg-Universität Mainz,
den Medizinischen Fachbereichen

vorgelegt von

LOTHAR HERTLE

aus

Montabaur

Mainz 1974

1975

Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Mainz

ZUR BEDEUTUNG DES SAUERSTOFFPARTIALDRUCKES
FÜR DIE KONTRAKTILITÄT UND DEN STOFFWECHSEL ISOLIERTER
MEERSCHWEINCHENHERZEN BEI EINWIRKUNG POSITIV INOTROP
WIRKSAMER PHARMAKA

Inauguraldissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der Medizin der
Johannes Gutenberg-Universität Mainz,
den Medizinischen Fachbereichen

vorgelegt von

LOTHAR HERTLE

aus

Montabaur

Mainz 1974



Fachbereichsdekan: Prof. Dr. P. Klein ,

Referent: Prof. Dr. R. Krebs

Korreferent: Prof. Dr. U. Wollert

Tag der mündlichen Prüfung: **26.2.75**

Inhaltsverzeichnis

	Seite
A. Einleitung	1
I. Einführung	1
II. Fragestellung	4
B. Methoden und Versuchsanordnung	5
I. Versuchsapparatur	5
II. Versuchsablauf	8
III. Statistische Bearbeitung	11
C. Ergebnisse	12
I. Kontrollbedingungen bei maximaler O_2 -Aquilibrierung	12
II. pO_2 -Variation	12
III. Variation der Calciumionenkonzentration unter verändertem pO_2	15
IV. Variation der Strophanthinkonzentration und des pO_2	23
V. Die Wirkung von Noradrenalin bei Variation des pO_2	28
D. Diskussion	37
E. Zusammenfassung	46
F. Literaturverzeichnis	48

Lebenslauf



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554413_0096

A. EINLEITUNG

=====

I. Einführung

Die Wirkung von Calcium in der Herzmuskelkontraktion läßt sich nach einer Übersicht von KATZ (1972) grob vereinfacht etwa folgen-
dermaßen darstellen: Die kontraktilen Proteine bestehen aus vier
Komponenten, wobei beim Kontraktionsvorgang Aktin und Myosin eine
physikochemische Verbindung eingehen und dabei mechanische Kraft
entwickelt wird. Zwei weitere Proteine - Tropomyosin und Troponin A -
wirken als "Repressoren", da sie eine Struktur am Aktin behindern,
die als Bindungsstelle und als Stimulator der Myosin-ATPase aufge-
faßt werden kann. Die beim Erregungsvorgang freigesetzten Calcium-
ionen gehen nun eine reversible Bindung mit dem Tropomyosin - Troponin-
komplex ein, wodurch es zu einer Freigabe der die ATPase aktivierenden
Aktinstruktur kommt ("Derepressorwirkung" des Calciums). Die Wieder-
herstellung der inhibitorischen Funktion des Tropomyosin - Troponin-
komplexes kommt durch eine energieabhängige Rückverteilung des Calciums
an seine Speicherungsorte im sarkoplasmatischen Reticulum und in den
Mitochondrien zustande.

Die möglichen Vorgänge bei der Energiebereitstellung können nach
GUDBJARNASON (1972) etwa folgendermaßen skizziert werden: Der Herz-
muskel besitzt zur Regulation des Energietransfers 3 Isoenzyme der
Creatinkinase, 2 cytoplasmatische und 1 mitochondriale, wovon die
letztere etwa 40% der gesamten Herzmuskelcreatinkinase ausmacht und
in der äußeren Membran der Mitochondrien lokalisiert ist. Die über

die oxydative Phosphorylierung in der Atmungskette und über die Substratkettenphosphorylierung der Glykolyse angelieferten energiereichen Phosphate werden mit Hilfe der Creatinkinasen in den "Energiepool" Creatinphosphat, Creatin übergeführt und stehen so über eine weitere Creatinkinase den kontraktile Elementen als Energieträger (ATP) zur Verfügung.

Die Auswirkungen von Sauerstoffmangel auf diese Vorgänge sind von vielen Autoren (BASON et al., 1971; DANIELL et al., 1967; DOWNING et al., 1966; ESCOBAR et al., 1966; FELDBERG et al., 1969; FOWLER et al., 1971) am Myocard in t a k t e r Tiere und am Menschen untersucht worden, wobei sich fast immer eine erhöhte mechanische Aktivität des Herzens fand, die aber auf komplexe vegetative Regulationsvorgänge zurückgeführt werden konnte (ESCOBAR et al., 1966). Allgemeine Übereinstimmung herrscht heute darüber, daß Sauerstoffmangel auf i s o l i e r t e Herzmuskelpräparate einen deutlichen negativ inotropen Einfluß ausübt (CASE, 1966; NAKHJAVAN et al., 1971; OLSON et al., 1971; SCHEUER, 1971). In der Literatur werden immer wieder die folgenden Möglichkeiten der Wirkung von Sauerstoffmangel am Herzen diskutiert:

1. Behinderung der oxydativen Phosphorylierung durch Fehlen des Protonenakzeptors O_2 , wodurch alle energieabhängigen Vorgänge in der Zelle (u.a. Rücktransport von Calcium in seine Speicher, Anlieferung von ATP zu den kontraktile Elementen, Behinderung der Ionenpumpen in den Zellmembranen) gehemmt werden und

2. Erhöhung der intrazellulären H-Ionenkonzentration (aus der anaeroben Glykolyse und der Atmungskette) und damit Behinderung des Energietransfers durch Beeinflussung der pH-sensiblen Creatinkinassen und vor allem durch direkte Wirkung am kontraktile System durch Verdrängung des Calciums von seinen Bindungsstellen am Troponin - Troponinkomplex ohne eigene "intrinsic activity" der Protonen.

Die Beeinflussung des Kontraktionsablaufes durch positiv inotrop wirkende Pharmaka wird heute in einer Erhöhung der freien intrazellulären Calciumionenkonzentration gesehen. Nach einer Übersicht von KREBS (1970) kommt es unter Glykosideinwirkung zu einer Umverteilung der zellulären Calciumionen infolge einer Veränderung ihrer Bindung an Phospholipide, wodurch sowohl die Freisetzung als auch die Rückbindung von Calcium erleichtert wird. Die Wirkung der Katecholamine beruht dagegen auf einer Steigerung der Membranpermeabilität, so daß während des Erregungsvorganges die intrazelluläre Calciumionenkonzentration erhöht wird. Die positiv inotrope Wirkung einer gesteigerten extrazellulären Calciumionenkonzentration wird mit einer Erhöhung des elektrochemischen Gradienten und damit eine Erhöhung der freien intrazellulären Calciumionenkonzentration erklärt.

II. Fragestellung

Die enge Verknüpfung positiv inotrop wirkender Pharmaka mit dem myoplasmatischen Calciumumsatz zum einen und die mögliche Beeinflussung des Calciumhaushaltes - und damit auch des Energiestoffwechsels (Lit. bei KREBS, 1970) - durch Hypoxie zum anderen ließen daher eine Untersuchung über die Veränderung der positiv inotropen Wirkung derartiger Substanzen durch Sauerstoffmangel am isolierten, d.h. von reflektorischen und vegetativen Einflüssen freien Herzmuskel wünschenswert erscheinen. Im Rahmen der vorliegenden Arbeit war es von besonderem Interesse, inwieweit sich auf Grund von Hypoxie eine unterschiedliche Beeinflussung mechanischer und metabolischer Parameter unter steigenden extrazellulären Calciumionenkonzentrationen von 0,2 bis 7,2 mM/l und im therapeutischen Bereich steigender Strophanthin- und NoradrenalinKonzentrationen ausgehend von 0,9 mM/l $[Ca^{++}]_e$ ergeben würde. Durch stufenweise Verminderung des Sauerstoffpartialdruckes auf 350 und 100 mm Hg bei gleichzeitiger Messung des Sauerstoffverbrauches und der Laktatproduktion würden sich vom vorgegebenen pO_2 abhängige Veränderungen im aeroben und anaeroben Energiestoffwechsel indirekt erkennen lassen. Im weiteren sollte die unter Sauerstoffäquilibrium bekannte positive Korrelation zwischen der Kontraktionsgeschwindigkeit und dem Sauerstoffverbrauch (Lit. bei KREBS, 1970) bei vermindertem Sauerstoffpartialdruck geprüft werden.

B. METHODEN UND VERSUCHSANORDNUNG

=====

I. Versuchsapparatur

Die Untersuchungen wurden an isolierten Herzen von Meerschweinchen mit einem Gewicht zwischen 250 bis 300 g in einer Versuchsanordnung vorgenommen, die eine volumenkonstante Perfusion ermöglichte (Abb. 1).

Über einen Fünfwegehahn konnten die Herzen wechselweise über die Aorta aus zwei getrennten Vorratsgefäßen perfundiert werden, wobei aus dem einen Behälter immer die Kontrolllösung zur Verfügung stand. Mit Hilfe einer Rollenpumpe (Fa. Desaga, Heidelberg) wurde eine mit Carbogen (95% O_2 - 5% CO_2) begaste Tyrodelösung (Zusammensetzung in mM/l : Natrium 149; Kalium 5,4; Calcium 0,9; Magnesium 1,05; Chlorid 145; H_2PO_4 0,42; H_2CO_3 11,9; EDTA 0,1; Glukose 11) mit konstantem Volumen (10 ml/min) dem Herzen zugeführt. Der pH-Wert der Tyrodelösung wurde konstant auf 7,35 eingestellt.

Zur Verhütung von Embolisierungen kleinerer Coronaräste durch in der Nährlösung befindliche Schwebeteilchen waren in die Zulaufwege vor dem Herzen Filter (Prefilter Fa. Millipore) eingeschaltet. Vor Einlauf in das Herz wurde die Tyrodelösung in Wärmeschlangen auf eine konstante Versuchungstemperatur von $32^{\circ}C$ aufgewärmt. Ein unmittelbar vor dem Präparat im Seitenschluß angebrachtes Quecksilbermanometer erlaubte die fortlaufende Kontrolle des coronaren Widerstandes.

Die mechanischen Parameter wurden mit Hilfe eines über eine kleine Incision im linken Vorhof durch die Mitralklappe vorgeschobenen Ballonkatheters, der den Innenraum des linken Ventrikels gut ausfüllte, gewonnen. Über einen mechanoelektrischen Druckwandler (Statham HP 23 Db) wurden die Kontraktionen fortlaufend auf einen UV-Schreiber (Helcograph 7 - 200, Fa. Hellige) registriert. Die Metallanteile des Ballonkatheters und der in die Aorta eingebundenen Kanüle dienten als Elektroden, über die das Herz konstant mit einer Frequenz von 2,5 Hz supramaximal (4 msec, 50 V) gereizt wurde (Reizgerät HSE 5, Fa. Grass).

Die Messung des Sauerstoffpartialdruckes im venösen Perfusat erfolgte polarographisch (KLAUS et al., 1968). Zu diesem Zweck wurde eine konstante Menge (2 ml pro Minute) des Perfusionsmediums an vier Platinelektroden mit Hilfe einer Rollpumpe vorbeigesaugt. Um einen Diffusionsausgleich des Sauerstoffes mit der Außenluft zu verhindern, wurden in der gesamten Apparatur weitestgehend gläserne Leitungen verwendet. Die Berechnung des Sauerstoffverbrauches erfolgte unter Berücksichtigung des Löslichkeitskoeffizienten (α), der Temperatur und des Luftdruckes. Unter Bezug des errechneten Wertes auf das Trockengewicht des gesamten Herzers und die Zeit ergab sich der $\dot{Q}_{O_2}$ in $\mu\text{l O}_2/\text{gTG}/\text{min}$.

Die Bestimmung des Laktatgehaltes im venösen Perfusat erfolgte enzymatisch (Testansatz Boehringer Laktat-UV-Test) im Eppendorf-Photometer bei 591 nm. Kaliumkonzentrationsänderungen des venösen Perfusats wurden mit einem Atomabsorptionsspektrophotometer (Perkin-Elmer 403) gemessen.

II. Versuchsablauf

Um eine Gerinnselbildung in den Herzen zu verhüten, wurde den Tieren 10 Minuten vor Beginn der Präparation 20 mg/kg KG Heparin intraperitoneal injiziert. Danach wurde in Äthernarkose das Abdomen eröffnet, das Zwerchfell durchtrennt und die vorderen medialen und lateralen Anteile des Thorax sowie das Pericard entfernt. An dem nun freiliegenden Herzen erfolgte dann die möglichst proximale Unterbindung der beiden Vv. Cavae. Der Sinusknoten wurde dabei ausgeschaltet. Aorta und A. pulmonalis wurden eröffnet und kanüliert. Die Dauer dieser Präparationsphase betrug in der Regel unter 4 Minuten. Während dieser Präparation wurde das Myocard über die Aortenkanüle mit abgekühlter (4°C), Carbogen begaster Tyrodelösung druckkonstant (60 cm H_2O) perfundiert. Im weiteren erfolgte das Abbinden der Lungenvenen, eine abschließende Ligatur um die Herzbasis - zur Erfassung auch kleinerer Gefäße (V. azygos) - und das Heraustrennen des Herzens aus dem Thorax. Mit der Aortenkanüle wurde das Präparat dann an die Versuchsanordnung angeschlossen.

Nach einer etwa 30 minütigen Äquilibrationsphase wurden die in Aqua dest. gelösten Substanzen Calcium, Strophanthin und Noradrenalin kumulativ in die Tyrodelösung der Vorratsgefäße zupipettiert. Den Lösungen, die Noradrenalin enthielten, wurde als Oxidationsschutz 10^{-5} g/ml Ascorbinsäure zugegeben. Die Verdünnung der Tyrodelösung durch Zugabe der Stammlösungen betrug maximal 1%. Bei den einzelnen Konzentrationsstufen erfolgte nach einer 10 minütigen Äquilibrationszeit die Registrierung der Kontraktionskurven, des Sauerstoffverbrauches

und das Sammeln von Perfusat zur Kalium- und Laktatbestimmung.

Nach Ablauf eines Versuches wurde das Herz aufgeschnitten, zwischen Filterpapier mit konstantem Druck abgepreßt und gewogen. Unter Zugrundelegung eines 20% Anteiles am Feuchtgewicht wurde das Trockengewicht errechnet.

In den Versuchen, in denen die Wirkung der genannten Pharmaka bei verminderten Sauerstoffpartialdrucken untersucht wurde, erfolgte die Senkung des pO_2 im Perfusionsmedium über schrittweisen Ersatz des Carbogens durch Stickstoff. Für jede der drei Substanzen wurde die Dosis-Wirkungsbeziehung bei O_2 - Äquilibrierungen des arteriellen Perfusates von 95% ($pO_2 = 670 \text{ mm Hg}$), 50% ($pO_2 = 350 \text{ mm Hg}$) und 21% ($pO_2 = 150 \text{ mm Hg}$) in je sechs Versuchen geprüft und daraus die Mittelwerte errechnet.

Die Auswertung der Kontraktionskurven erfolgte graphisch unter Berücksichtigung der Papiervorschubgeschwindigkeit und der Druckeichung. Im einzelnen wurden die folgenden mechanischen und zeitlichen Parameter ermittelt (Abb. 2).

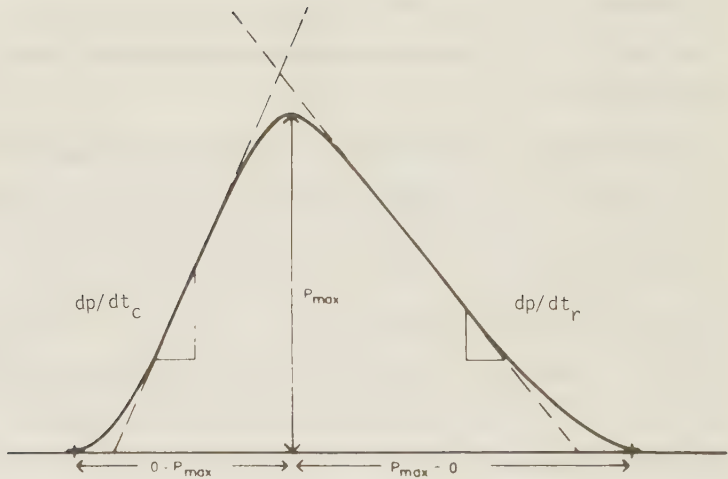


Abb. 2:

Beispiel der graphischen Auswertung von Kontraktionskurven.

1. Kontraktionskraft $P_{\max}$
2. Kontraktionsgeschwindigkeit dp/dt_c
3. Relaxationsgeschwindigkeit dp/dt_r
4. Zeit der Kontraktionsphase $0 \rightarrow P_{\max}$
5. Zeit der Erschlaffungsphase $P_{\max} \rightarrow 0$

III. Statistische Bearbeitung der Untersuchungsergebnisse

Die im folgenden dargestellten Meßergebnisse sind Mittelwerte mit dem mittleren Fehler des Mittelwertes aus jeweils sechs Beobachtungswerten ($\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$). Die Mittelwertsvergleiche wurden geführt mit einem Test der Nullhypothese gleicher Mittelwerte gegen die Alternativhypothese ungleicher Mittelwerte unter zu Hilfenahme des Student t-Tests für unverbundene Stichproben. Als signifikanter Unterschied wird ein Ablehnen der Nullhypothese bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 0,01, als statistisch auffällig ein Ablehnen der Nullhypothese bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 0,05 bezeichnet.

C. ERGEBNISSE

=====

I. Kontrollbedingungen bei maximaler O_2 -Sättigung

Unter Kontrollbedingungen, d.h. bei Perfusion der Herzen mit einer Carbogen (95% O_2 - 5% CO_2) begasten Tyrodelösung, die Calcium in einer Konzentration von 0,9 mM/l enthielt, betrug der intraventrikuläre Druck $48,3 \pm 4,6$ mm Hg, der Sauerstoffverbrauch lag bei $62,3 \pm 5,5$ μ l/gTG/min und die Laktatabgabe aus den Herzen $0,299 \pm 0,024$ μ M/gTG/min. Die Werte für die Kontraktions- und Relaxationsgeschwindigkeit lagen einheitlich zwischen 500 und 600 mm Hg/sec. Der Kaliumgehalt des venösen Perfusates betrug 6,9 mM/l (Tab. 1).

II. pO_2 -Variation

Die Senkung des Sauerstoffpartialdruckes im Perfusat auf 350 mm Hg und 150 mm Hg hatte keinen Einfluß auf die mechanischen Parameter der Herzmuskelkontraktion (Abb. 3). Allerdings nahm die Verkürzungsdauer $0 \rightarrow P_{\max}$ von $0,140 \pm 0,003$ sec bei Kontrolle auf $0,129 \pm 0,003$ bei 350 mm Hg und $0,116 \pm 0,001$ sec bei 100 mm Hg pO_2 ab. Die Erschlaffungszeit $P_{\max} \rightarrow 0$ blieb durch einen gesenkten pO_2 unbeeinflusst (Tab. 1). Der Sauerstoffverbrauch zeigte mit $62,9 \pm 18,9$ μ l/gTG/min bei leichter Hypoxie ($pO_2 = 350$ mm Hg) gegenüber dem Kontrollwert keine Veränderung. Jedoch fand sich bei weiterer Senkung des arteriellen O_2 -Partialdruckes auf 100 mm Hg eine Abnahme des Q_{O_2} um etwa 45% auf $37,2 \pm 13,1$ μ l/gTG/min (Abb. 3).

	$pO_2 = 670 \text{ mm Hg}$	$pO_2 = 350 \text{ mm Hg}$	$pO_2 = 150 \text{ mm Hg}$
$P_{\max} \text{ [mm Hg]}$	$48,3 \pm 4,6$	$60,38 \pm 4,4$	$46,8 \pm 2,6$
$dpdt_c \text{ [mm Hg/sec]}$	$604,0 \pm 43,6$	$779,1 \pm 52,9$	$690,1 \pm 38,2$
$dpdt_r \text{ [mm Hg/sec]}$	$529,1 \pm 48,7$	$732,2 \pm 52,1$	$565,0 \pm 30,4$
$0 \rightarrow P_{\max} \text{ [sec]}$	$0,140 \pm 0,004$	$0,129 \pm 0,003$	$0,116 \pm 0,003$
$P_{\max} \rightarrow 0 \text{ [sec]}$	$0,174 \pm 0,005$	$0,169 \pm 0,003$	$0,166 \pm 0,003$
$Q_{O_2} \text{ [}\mu\text{l/gTG/min]}$	$62,3 \pm 5,5$	$62,9 \pm 18,9$	$37,2 \pm 13,1$
Laktat $[\mu\text{M/gTG/min}]$	$0,299 \pm 0,024$	$0,283 \pm 0,034$	$0,874 \pm 0,2$
$K^+ \text{ [mEq/l]}$	$6,85 \pm 0,2$	$7,1 \pm 0,4$	$6,44 \pm 0,4$

Tab. 1: Meßergebnisse unter Kontrollbedingungen ($pO_2 = 670 \text{ mm Hg}$, $0,9 \text{ mM/l } [\text{Ca}^{++}]_e$) und bei Variation des pO_2 . Angegeben sind die Mittelwerte ($\bar{x}$) und ihre mittleren Fehler ($s_{\bar{x}}$) aus 12 Einzelversuchen.

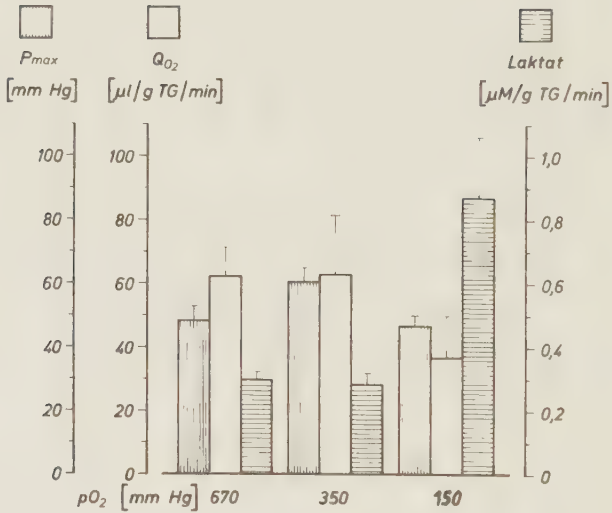


Abb. 3:

Einfluß des Sauerstoffpartialdruckes (pO_2) auf Kontraktionskraft (P_{max}), Sauerstoffverbrauch (Q_{O_2}) und Laktatbildung unter Kontrollbedingungen ($0,9 \text{ mM/l } [Ca^{+2}]_e$) bei einem pO_2 von 670, 350 und 150 mm Hg. Angegeben sind Mittelwerte ($\bar{x}$) und ihre mittleren Fehler ($s_{\bar{x}}$) aus jeweils 6-8 Einzelversuchen.

Mit $0,283 \pm 0,034 \mu\text{M/gTG/min}$ war die Laktatabgabe bei einem $p\text{O}_2$ von 350 mm Hg gegenüber dem Ausgangswert nicht erhöht, stieg jedoch bei stärkerer Hypoxie ($p\text{O}_2 = 150 \text{ mm Hg}$) um 200% auf $0,874 \pm 0,2 \mu\text{M/gTG/min}$ an (Abb. 3). Der Unterschied der Mittelwerte ist mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 0,01 statistisch gesichert.

Der Kaliumgehalt des venösen Perfusates zeigte unter Variation des Sauerstoffpartialdruckes keinerlei Veränderung gegenüber dem Ausgangswert (Tab. 1).

III. Variation der Calciumionenkonzentration unter verändertem $p\text{O}_2$ (Tab. 2)

Die Wirkung steigender $[\text{Ca}^{++}]_e$ wurde in getrennten Versuchen bei einem $p\text{O}_2$ von 670, 350 und 150 mm Hg geprüft, indem die extrazelluläre Calciumionenkonzentration ausgehend von 0,2 mM/l schrittweise über 0,5 - 0,9 - 1,8 - 3,6 mM/l auf 7,2 mM/l gesteigert wurde. Bei maximaler O_2 - Äquilibrierung des Perfusats ($p\text{O}_2 = 670 \text{ mm Hg}$) konnte im geprüften Konzentrationsbereich eine Steigerung der Kontraktionsgeschwindigkeit um mehr als das 7fache gegenüber dem Ausgangswert von 25,1 auf 1816,3 mm Hg/sec erzielt werden (Abb. 4).

Eine geringere Zunahme der dp/dt_c von maximal 500% über den untersuchten Ca^{++} -Konzentrationsbereich auf 708,0 mm Hg/sec ergab sich bei einem arteriellen $p\text{O}_2$ von 350 mm Hg (Abb. 4).

Verminderung des $p\text{O}_2$ auf 150 mm Hg führte bei einer Calciumionenkonzentration von 7,2 mM/l in praktisch allen Versuchen dieser Gruppe

$[Ca^{++}]_e$ [mm Hg]	P_{max} [mm Hg]	dp/dt_c [mm Hg/sec]	dp/dt_r [mm Hg/sec]	$0 \rightarrow P_{max}$ [sec]	$P_{max} \rightarrow 0$ [sec]	Q_{O_2} [μ l/gTG/min]	Laktat [μ M/gTG/min]	K^+ [mEq/l]
Kontrolle	2,3 $\pm$ 0,6	25,1 $\pm$ 8,0	20,8 $\pm$ 5,2	-	-	15,8 $\pm$ 4,1	-	5,44 $\pm$ 0,28
$pO_2 =$	22,7 $\pm$ 4,6	336,6 $\pm$ 63,7	235,6 $\pm$ 52,1	0,110 $\pm$ 0,003	0,180 $\pm$ 0,003	30,1 $\pm$ 4,9	-	5,42 $\pm$ 0,05
670 mm Hg	54,1 $\pm$ 6,5	843,7 $\pm$ 94,5	644,3 $\pm$ 92,3	0,116 $\pm$ 0,002	0,175 $\pm$ 0,003	41,6 $\pm$ 5,6	-	5,42 $\pm$ 0,79
	87,8 $\pm$ 8,6	1228,0 $\pm$ 116,3	1035,3 $\pm$ 117,7	0,119 $\pm$ 0,001	0,162 $\pm$ 0,003	56,2 $\pm$ 6,7	-	5,43 $\pm$ 0,98
3,6	109,7 $\pm$ 7,7	1516,0 $\pm$ 115,5	1264,4 $\pm$ 133,5	0,114 $\pm$ 0,002	0,159 $\pm$ 0,004	65,6 $\pm$ 7,4	-	5,43 $\pm$ 0,09
7,2	126,2 $\pm$ 9,7	1861,3 $\pm$ 176,6	1439,9 $\pm$ 154,0	0,108 $\pm$ 0,002	0,167 $\pm$ 0,003	76,3 $\pm$ 7,8	-	5,42 $\pm$ 0,10
Kontrolle	1,0 $\pm$ 0,2	7,3 $\pm$ 1,3	5,4 $\pm$ 0,8	-	-	25,1 $\pm$ 14,4	0,227 $\pm$ 0,06	6,69 $\pm$ 0,16
0,5	7,2 $\pm$ 2,9	132,9 $\pm$ 51,1	66,4 $\pm$ 21,9	0,097 $\pm$ 0,004	0,186 $\pm$ 0,005	35,7 $\pm$ 17,6	0,229 $\pm$ 0,04	6,72 $\pm$ 0,11
$pO_2 =$	25,1 $\pm$ 7,0	351,2 $\pm$ 84,1	258,3 $\pm$ 67,0	0,111 $\pm$ 0,004	0,161 $\pm$ 0,005	50,7 $\pm$ 14,8	0,242 $\pm$ 0,06	6,64 $\pm$ 0,12
350 mm Hg	30,6 $\pm$ 6,6	455,4 $\pm$ 103,1	370,5 $\pm$ 86,5	0,106 $\pm$ 0,002	0,164 $\pm$ 0,009	59,8 $\pm$ 15,7	0,257 $\pm$ 0,11	6,69 $\pm$ 0,09
3,6	37,9 $\pm$ 8,1	572,7 $\pm$ 123,8	442,8 $\pm$ 96,6	0,108 $\pm$ 0,006	0,155 $\pm$ 0,006	64,9 $\pm$ 15,9	0,253 $\pm$ 0,09	6,75 $\pm$ 0,11
7,2	41,8 $\pm$ 9,8	708,0 $\pm$ 189,3	506,7 $\pm$ 130,7	0,111 $\pm$ 0,005	0,167 $\pm$ 0,005	67,2 $\pm$ 18,0	0,256 $\pm$ 0,08	6,80 $\pm$ 0,11
Kontrolle	1,4 $\pm$ 0,3	10,5 $\pm$ 3,0	8,7 $\pm$ 2,6	-	-	13,5 $\pm$ 3,5	0,251 $\pm$ 0,05	6,07 $\pm$ 0,49
0,5	9,7 $\pm$ 1,5	138,0 $\pm$ 24,5	88,0 $\pm$ 16,5	0,110 $\pm$ 0,002	0,189 $\pm$ 0,004	15,1 $\pm$ 4,0	0,310 $\pm$ 0,05	6,19 $\pm$ 0,09
$pO_2 =$	16,6 $\pm$ 2,5	243,2 $\pm$ 39,4	169,9 $\pm$ 27,5	0,108 $\pm$ 0,002	0,172 $\pm$ 0,005	16,5 $\pm$ 3,9	0,261 $\pm$ 0,08	6,05 $\pm$ 0,06
150 mm Hg	22,3 $\pm$ 2,0	316,4 $\pm$ 32,3	236,1 $\pm$ 22,0	0,104 $\pm$ 0,001	0,173 $\pm$ 0,002	17,1 $\pm$ 4,4	0,266 $\pm$ 0,06	6,04 $\pm$ 0,07
3,6	28,1 $\pm$ 0,3	488,5 $\pm$ 23,5	313,0 $\pm$ 2,0	0,102 $\pm$ 0,003	0,182 $\pm$ 0,012	18,1 $\pm$ 3,3	0,257 $\pm$ 0,05	6,29 $\pm$ 0,20
7,2	-	-	-	-	-	18,5 $\pm$ 3,5	0,483 $\pm$ 0,18	6,49 $\pm$ 0,15

Tab. 2: Meßergebnisse unter steigenden extrazellulären Calciumkonzentrationen und Variation des Sauerstoffpartialdruckes ausgehend von 0,2 mm Hg $[Ca^{++}]_e$ ($\approx$ Kontrolle). Angegeben sind die Mittelwerte ($\bar{x}$) und ihre mittleren Fehler ($s_{\bar{x}}$) aus 6 Einzelversuchen.

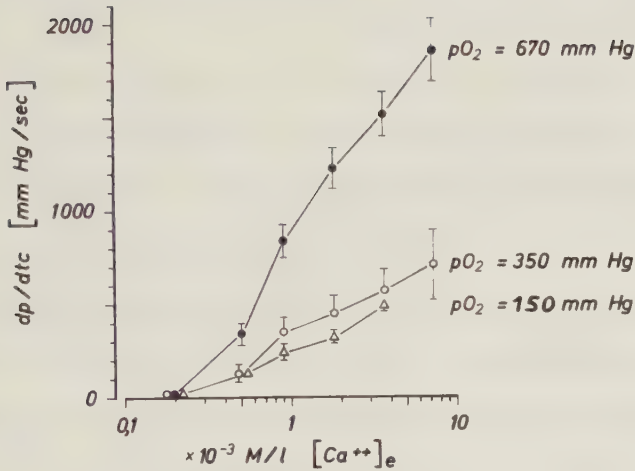


Abb. 4:

Veränderung der Kontraktionsgeschwindigkeit (dp/dt_c auf der Ordinate in mm Hg/sec) in Abhängigkeit von der Calciumionenkonzentration (auf der Abszisse in $\times 10^{-3} M/l$) und Variation des pO_2 . Angegeben sind die Mittelwerte ($\bar{x}$) und ihre mittleren Fehler ($s_{\bar{x}}$) aus 6 Einzelversuchen.

zur Entstehung von Arrhythmien. Unter diesen Bedingungen wurde dp/dt_c bis zu einer $[Ca^{++}]_e$ von 3,6 mM/l um 350% des Ausgangswertes auf 488 mm Hg/sec angehoben (Abb. 4).

Übereinstimmend zeigte sich bei jedem Sauerstoffpartialdruck zunächst ein starker Anstieg von dp/dt_c in niedrigen Calciumionenkonzentrationen (bis 1,8 mM/l), während in hohen Konzentrationen - im Sinne eines logarithmischen Kurvenverlaufes - die Zunahme nur noch relativ gering war. Die gleiche Beobachtung ließ sich auch für P_{max} und dp/dt_r machen, die bis auf die absolut niedrigeren Werte dem Verhalten der Kontraktionsgeschwindigkeit weitgehend entsprachen.

Der Sauerstoffverbrauch stieg bei max. O₂-Äquilibration des Perfusats im geprüften Ca⁺⁺-Konzentrationsbereich von etwa 15 µl/gTG/min bei einer $[Ca^{++}]_e$ von 0,2 mM/l um fast 400% auf 76,7 µl/gTG/min bei 7,2 mM/l an. Bei Reduktion des pO₂ auf 350 mm Hg war noch eine Steigerung von etwa 170% gegenüber dem Ausgangswert von 25 µl/gTG/min zu verzeichnen (Abb. 5). Unter Berücksichtigung der hohen Streuung der Beobachtungswerte waren jedoch die Absolutwerte nicht von denen unter max. O₂-Äquilibration unterschieden (Abb. 5). Weitere Reduktion des pO₂ auf 150 mm Hg ließ bei Erhöhung der $[Ca^{++}]_e$ keine Sauerstoffverbrauchssteigerung zu (Abb. 5).

Auch für den Sauerstoffverbrauch fand sich ebenfalls ein starker Anstieg unter niedrigen Calciumionenkonzentrationen (bei einem pO₂ von 150 mm Hg allerdings nur angedeutet) und ein deutlich geringerer bei höheren Calciumionenkonzentrationen.

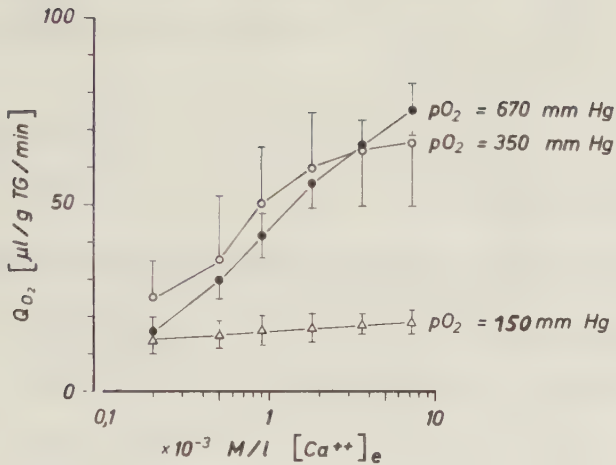


Abb. 5:

Beeinflussung des Sauerstoffverbrauches (Q_{O_2} , auf der Ordinate in $\mu\text{l/g Trockengewicht/min}$) durch Einwirkung steigender Calciumionenkonzentrationen (0,2 bis 7,2 mM/l) und Variation des pO_2 . Angegeben sind die Mittelwerte ($\bar{x}$) und ihre mittleren Fehler ($s_{\bar{x}}$) aus 6 Einzelversuchen.

Die Laktatabgabe aus den Herzen betrug bei $0,2 \text{ mM/l } [\text{Ca}^{++}]_e$ und einem $p\text{O}_2$ von 350 und 100 mm Hg im Mittel $0,24 \text{ } \mu\text{M/gTG/min}$ und zeigte außer einer geringen Steigerung bei $7,2 \text{ mM/l}$ unter schwerer Hypoxie ($p\text{O}_2 = 150 \text{ mm Hg}$) im Versuchsablauf keine Veränderung gegenüber dem Ausgangswert (Abb. 6).

Die Verkürzungszeit $0 \rightarrow P_{\text{max}}$ wurde bei $1,8 \text{ mM/l}$ und maximalem O_2 - Äquilibrium auf fast $0,12 \text{ sec}$ gegenüber $0,11 \text{ sec}$ bei $0,5 \text{ mM/l}$ verlängert und nahm dann bis auf $0,108 \text{ sec}$ bei $7,2 \text{ mM/l } [\text{Ca}^{++}]_e$ ab. Bei einem $p\text{O}_2$ von 350 und 100 mm Hg fanden sich von der Calciumionenkonzentration unbeeinflusst insgesamt niedrigere Werte um $0,108 \text{ sec}$. Die Erschlaffungszeit $P_{\text{max}} \rightarrow 0$ zeigte bei steigendem $[\text{Ca}^{++}]_e$ bis $3,6 \text{ mM/l}$ unter Sauerstoffpartialdrücken von 670 und 350 mm Hg eine abfallende Tendenz, während sich bei stärkerer Hypoxie ($p\text{O}_2 = 150 \text{ mm Hg}$) zunächst eine Verkürzung auf $0,172$ bei $0,9 \text{ mM/l}$ und im folgenden eine Zunahme auf $0,182 \text{ sec}$ finden ließ.

Eine vergleichende Gegenüberstellung (Abb. 7) von Kontraktionskraft, Sauerstoffverbrauch und Laktat bei $0,9 \text{ mM/l}$ Calcium nach Steigerung über $0,2$ und $0,5 \text{ mM/l}$ zeigt im Gegensatz zu den Versuchen, die mit $0,9 \text{ mM/l } [\text{Ca}^{++}]_e$ begonnen wurden (Abb. 3), eine deutliche Abnahme der Kontraktionskraft bei gesenktem $p\text{O}_2$ im Perfusionsmedium.

P_{max} betrug bei max. O_2 -äquilibriertem Perfusat etwa 55 mm Hg und wurde bei leichter Hypoxie auf 25 und bei schwerer Hypoxie auf 15 mm Hg vermindert.

Ein erniedrigter Sauerstoffverbrauch von $16 \text{ } \mu\text{l/gTG/min}$ ergab sich

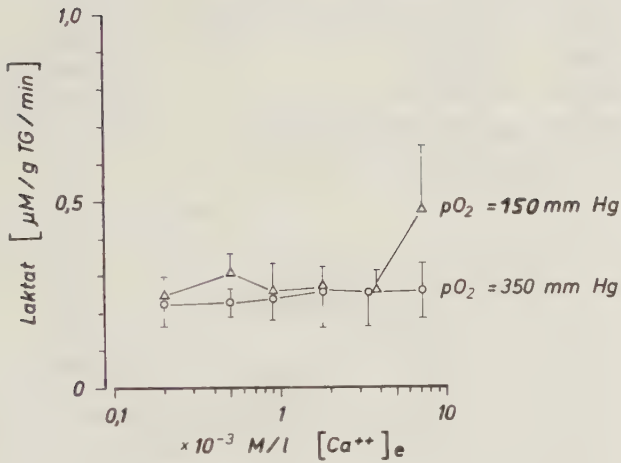


Abb. 6:

Beeinflussung der Laktatbildung (auf der Ordinate in $\mu\text{M/g}$ Trockengewicht/min) durch Einwirkung steigender Calciumionenkonzentrationen (0,2 bis 7,2 mM/l) und Sauerstoffpartialdrücken (pO_2) von 150 (Dreiecke) und 350 mm Hg (Kreise). Angegeben sind die Mittelwerte ($\bar{x}$) und ihre mittleren Fehler ($s_{\bar{x}}$) aus 6 Einzelversuchen.

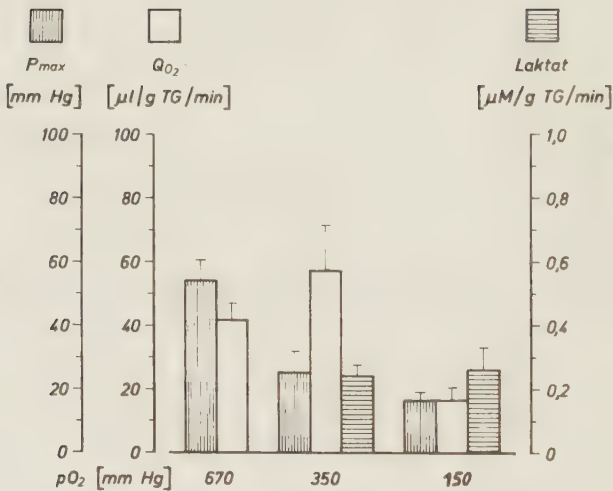


Abb. 7:

Einfluß des vorgegebenen pO_2 auf Kontraktionskraft (P_{max}), Sauerstoffverbrauch (Q_{O_2}) und Laktatbildung bei Steigerung der Calciumionenkonzentration von 0,2 mM/l über 0,5 auf 0,9 mM/l. Angegeben sind Mittelwerte ($\bar{x}$) und ihre mittleren Fehler ($s_{\bar{x}}$) aus 6 Einzelversuchen.

bei einem pO_2 von 150 mm Hg. Der Unterschied zum O_2 -Verbrauch bei den beiden höheren Sauerstoffpartialdrucken ist statistisch gesichert. Die Laktatproduktion zeigte keine Veränderung bei 350 und 150 mm Hg.

Der Kaliumgehalt des venösen Perfusats wurde bei steigender extrazellulärer Calciumionenkonzentration und Variation des pO_2 nicht beeinflusst (Tab. 2).

IV. Variation der Strophanthinkonzentration und des pO_2 (Tab. 3)

Die Prüfung der Dosis-Wirkungsbeziehung von Strophanthin erfolgte in einem Konzentrationsbereich von 5×10^{-8} bis 5×10^{-7} M/l. Erhöhung der Strophanthinkonzentration auf 1×10^{-6} M/l führte unabhängig vom Sauerstoffgehalt des Perfusats praktisch immer zum Auftreten von Arrhythmien.

Die Kontraktionsgeschwindigkeit (dp/dt_c) konnte im therapeutischen Bereich von Strophanthin bei maximaler O_2 - Äquilibrierung ($pO_2 = 670$ mm Hg) sowie bei leichter Hypoxie ($pO_2 = 350$ mm Hg) um jeweils maximal 100% gegenüber dem Kontrollwert ($0,9$ mM/l $[Ca^{++}]_e$) gesteigert werden.

Die absoluten Werte für 350 mm Hg waren jedoch statistisch nicht auffällig von denen unter 670 mm Hg unterschieden. Durch Senkung des O_2 -Partialdruckes auf 150 mm Hg war mit einer Strophanthinkonzentration von 5×10^{-7} M/l lediglich noch eine Steigerung der Kontraktionsgeschwindigkeit um 45% möglich (von 650 bei Kontrolle auf 950 mm Hg/sec

Strophanthin [mV]	$P_{\max}$ [mm Hg]	dp/dt_c [mm Hg/sec]	dp/dt_r [mm Hg/sec]	$0 \rightarrow P_{\max}$ [sec]	$P_{\max} \rightarrow 0$ [sec]	Q_{O_2} [μ l/gTG/min]	Laktat [μ M/gTG/min]	K^+ [mEq/l]
Kontrolle	53,5 $\pm$ 8,5	622,4 $\pm$ 81,2	544,1 $\pm$ 95,7	0,140 $\pm$ 0,007	0,181 $\pm$ 0,008	64,5 $\pm$ 7,8	0,252 $\pm$ 0,043	6,53 $\pm$ 0,19
5 x 10 ⁻⁸	53,3 $\pm$ 8,5	631,6 $\pm$ 73,8	561,4 $\pm$ 96,2	0,141 $\pm$ 0,007	0,185 $\pm$ 0,004	64,7 $\pm$ 7,1	0,229 $\pm$ 0,014	6,34 $\pm$ 0,12
1 x 10 ⁻⁷	59,0 $\pm$ 9,9	673,7 $\pm$ 96,4	604,4 $\pm$ 117,0	0,139 $\pm$ 0,005	0,189 $\pm$ 0,004	64,4 $\pm$ 7,9	0,217 $\pm$ 0,012	6,33 $\pm$ 0,19
2 x 10 ⁻⁷	67,4 $\pm$ 10,5	797,1 $\pm$ 103,1	694,3 $\pm$ 108,8	0,138 $\pm$ 0,003	0,174 $\pm$ 0,007	67,8 $\pm$ 7,4	0,245 $\pm$ 0,009	6,39 $\pm$ 0,18
3 x 10 ⁻⁷	75,0 $\pm$ 11,8	871,7 $\pm$ 126,2	740,1 $\pm$ 114,4	0,136 $\pm$ 0,003	0,182 $\pm$ 0,006	73,2 $\pm$ 7,1	0,264 $\pm$ 0,031	6,37 $\pm$ 0,16
5 x 10 ⁻⁷	91,0 $\pm$ 19,5	1181,7 $\pm$ 196,1	874,0 $\pm$ 164,9	0,126 $\pm$ 0,006	0,188 $\pm$ 0,003	89,5 $\pm$ 18,5	0,213 $\pm$ 0,022	6,61 $\pm$ 0,24
Kontrolle	61,2 $\pm$ 1,9	773,2 $\pm$ 36,9	729,2 $\pm$ 35,0	0,137 $\pm$ 0,005	0,165 $\pm$ 0,003	46,8 $\pm$ 9,2	0,381 $\pm$ 0,035	7,26 $\pm$ 0,68
5 x 10 ⁻⁸	61,8 $\pm$ 2,0	785,0 $\pm$ 25,3	739,0 $\pm$ 35,2	0,135 $\pm$ 0,005	0,166 $\pm$ 0,003	48,0 $\pm$ 8,9	0,412 $\pm$ 0,010	7,37 $\pm$ 0,15
1 x 10 ⁻⁷	67,4 $\pm$ 1,0	871,5 $\pm$ 35,7	813,3 $\pm$ 48,5	0,137 $\pm$ 0,004	0,166 $\pm$ 0,004	48,9 $\pm$ 8,6	0,475 $\pm$ 0,027	7,31 $\pm$ 0,22
2 x 10 ⁻⁷	73,5 $\pm$ 1,6	1012,2 $\pm$ 35,0	932,0 $\pm$ 25,1	0,132 $\pm$ 0,005	0,168 $\pm$ 0,002	51,5 $\pm$ 10,9	0,449 $\pm$ 0,043	7,51 $\pm$ 0,22
3 x 10 ⁻⁷	74,2 $\pm$ 2,0	1141,3 $\pm$ 34,6	980,0 $\pm$ 60,5	0,114 $\pm$ 0,004	0,165 $\pm$ 0,002	58,1 $\pm$ 12,1	0,611 $\pm$ 0,048	7,43 $\pm$ 0,25
5 x 10 ⁻⁷	75,4 $\pm$ 5,4	1492,5 $\pm$ 17,5	907,5 $\pm$ 62,5	0,106 $\pm$ 0,003	0,165 $\pm$ 0,005	64,6 $\pm$ 12,6	1,138 $\pm$ 0,179	7,76 $\pm$ 0,29
Kontrolle	45,5 $\pm$ 2,3	645,0 $\pm$ 39,7	539,2 $\pm$ 23,8	0,119 $\pm$ 0,002	0,163 $\pm$ 0,008	29,1 $\pm$ 6,1	1,321 $\pm$ 0,334	5,54 $\pm$ 0,46
5 x 10 ⁻⁸	45,9 $\pm$ 2,8	637,2 $\pm$ 29,5	535,4 $\pm$ 31,1	0,121 $\pm$ 0,002	0,159 $\pm$ 0,004	29,1 $\pm$ 6,3	1,377 $\pm$ 0,043	5,34 $\pm$ 0,18
1 x 10 ⁻⁷	51,9 $\pm$ 3,0	680,2 $\pm$ 29,7	614,5 $\pm$ 27,6	0,121 $\pm$ 0,002	0,157 $\pm$ 0,004	28,5 $\pm$ 6,2	1,512 $\pm$ 0,094	5,56 $\pm$ 0,08
2 x 10 ⁻⁷	54,9 $\pm$ 4,0	696,4 $\pm$ 51,7	627,4 $\pm$ 46,1	0,119 $\pm$ 0,003	0,159 $\pm$ 0,005	28,3 $\pm$ 6,3	1,628 $\pm$ 0,142	5,57 $\pm$ 0,04
3 x 10 ⁻⁷	57,4 $\pm$ 3,7	795,3 $\pm$ 31,5	644,3 $\pm$ 32,6	0,113 $\pm$ 0,005	0,162 $\pm$ 0,004	27,5 $\pm$ 6,9	2,092 $\pm$ 0,213	5,59 $\pm$ 0,18
5 x 10 ⁻⁷	60,0 $\pm$ 7,5	941,5 $\pm$ 58,5	629,0 $\pm$ 96,0	0,109 $\pm$ 0,008	0,177 $\pm$ 0,007	27,5 $\pm$ 6,8	1,880 $\pm$ 0,549	5,40 $\pm$ 0,06

b. 3: Meßergebnisse unter steigenden Strophanthinkonzentrationen und Variation des Sauerstoffpartialdruckes ausgehend von 0,9 mM/l $[Ca^{++}]_e$ (≅ Kontrolle). Angegeben sind die Mittelwerte ($\bar{x}$) und ihre mittleren Fehler ($s_{\bar{x}}$) aus 6 Einzelversuchen.

bei 5×10^{-7} M/l, Abb. 8). Die Relaxationsgeschwindigkeit und der intraventrikuläre Druck wurden prozentual in gleicher Weise wie die dp/dt_c durch steigende Strophanthinkonzentrationen und Variationen des pO_2 verändert. Auffällig war, daß bereits bei einer Reduktion des pO_2 auf 350 mm Hg bei 4 von 6 Versuchen vorzeitig Arrhythmien auftraten.

Die Kontraktionsphase ($0 \rightarrow P_{max}$) wurde bei maximaler Sauerstoffsättigung ($pO_2 = 670$ mm Hg) im Bereich höherer Konzentrationen (3×10^{-7} und 5×10^{-7} M/l) verkürzt. Der Effekt trat bei einem pO_2 von 350 mm Hg bereits in Konzentrationen ab 2×10^{-7} und 3×10^{-7} auf.

Die Erschlaffungszeit blieb während des Versuchsablaufes durch steigende Strophanthinkonzentrationen unbeeinflusst, jedoch zeigte sie eine Abhängigkeit vom pO_2 , da bei max. O_2 -Äquilibration mit 0,185 sec längere Werte gegenüber 0,16 sec bei einem pO_2 von 350 und 150 mm Hg gefunden wurden.

Steigende Strophanthinkonzentrationen bewirkten gleichermaßen bei O_2 -Äquilibrium ($pO_2 = 670$ mm Hg) wie auch bei leichter Hypoxie ($pO_2 = 350$ mm Hg) eine Zunahme des Sauerstoffverbrauches um 40% gegenüber Kontrolle (Abb. 9).

Die Absolutwerte für den Sauerstoffverbrauch lagen unter O_2 -Äquilibrium höher als die unter leichter Hypoxie. Bei starker Hypoxie ($pO_2 = 150$ mm Hg) war der Sauerstoffverbrauch bei Versuchsbeginn auf 29 $\mu l/gTG/min$ gegenüber den entsprechenden Werten bei höheren O_2 -Partialdrücken vermindert. Dieser Unterschied der Mittelwerte ist

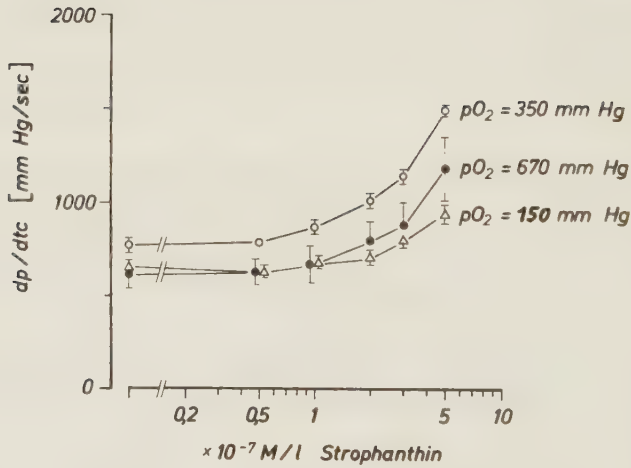


Abb. 8:

Veränderung der Kontraktionsgeschwindigkeit (auf der Ordinate in mm Hg/sec) unter Einwirkung steigender Strophanthinkonzentrationen (5×10^{-8} bis 5×10^{-7} M/l) bei $0,9 \text{ mM/l } [Ca^{++}]_e$ (0 = Kontrolle) und Variation des pO_2 zwischen 670 und 150 mm Hg. Angegeben sind die Mittelwerte ($\bar{x}$) und ihre mittleren Fehler ($s_{\bar{x}}$) aus 6 Einzelversuchen.

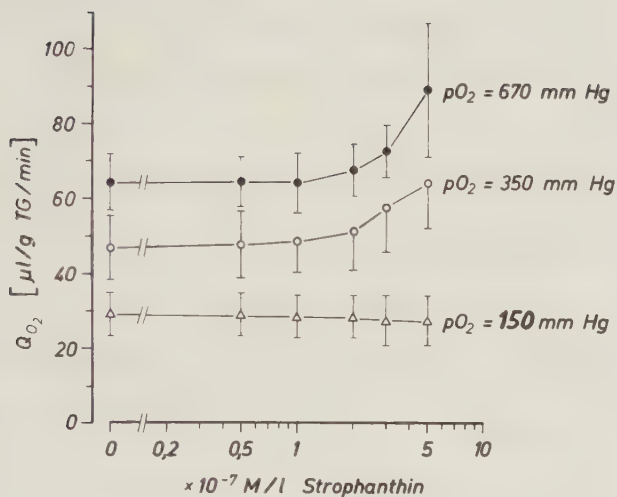


Abb. 9:

Beeinflussung des Sauerstoffverbrauches (auf der Ordinate in $\mu\text{l/g}$ Trockengewicht/min) durch Einwirkung steigender Strophanthinkonzentrationen (5×10^{-8} bis $5 \times 10^{-7} \text{ M/l}$) bei $0,9 \text{ mM/l } [\text{Ca}^{++}]_e$ (0 = Kontrolle) und Variation des pO_2 zwischen 670 und 150 mm Hg. Angegeben sind die Mittelwerte ($\bar{x}$) und ihre mittleren Fehler ($s_{\bar{x}}$) aus 6 Einzelversuchen.

statistisch gesichert. Trotz steigender Mechanik ließ sich aber im Versuchsablauf kein Anstieg des Sauerstoffverbrauches mehr nachweisen. Bei einem pO_2 von 670 mm Hg fand sich unter steigenden Strophanthinkonzentrationen keine Veränderung der Laktatabgabe aus den Herzen.

Durch Senkung des O_2 -Partialdruckes auf 350 mm Hg nahm der Laktatgehalt des venösen Perfusates ab einer Strophanthinkonzentration von 3×10^{-7} M/l gegenüber der Kontrolle zu und betrug bei 5×10^{-7} M/l etwa $1,1 \mu\text{M/gTG/min}$. Bei Reduktion des pO_2 auf 150 mm Hg war bereits bei Versuchsbeginn die Laktatproduktion mit $1,3 \mu\text{M/gTG/min}$ gegenüber der Kontrolle erhöht. Der Unterschied der Mittelwerte ist statistisch gesichert zum Niveau 0,01. Jedoch wurde im Gegensatz zur Erwartung die Laktatbildung durch steigende Strophanthinkonzentrationen nicht mehr verändert (Abb. 10).

Der Kaliumgehalt des venösen Perfusates zeigte weder bei Einwirkung steigender Strophanthinkonzentrationen, noch durch die Senkung des Sauerstoffpartialdruckes irgendeine Veränderung gegenüber den Ausgangswerten (Tab. 3).

V. Die Wirkung von Noradrenalin bei Variation des pO_2 (Tab. 4)

Noradrenalin wurde in einem Konzentrationsbereich von 1×10^{-9} bis 1×10^{-6} M/l geprüft.

Eine meßbare Veränderung der mechanischen, zeitlichen und metabolischen Parameter trat erst ab einer Schwellenkonzentration von 1×10^{-8} M/l in Erscheinung.

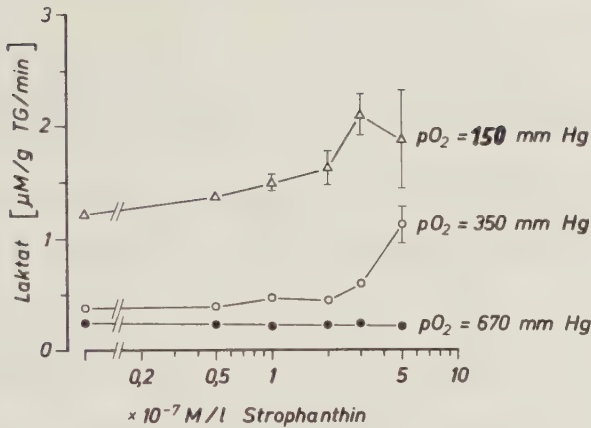


Abb. 10:

Beeinflussung der Laktatbildung (Ordinate: in $\mu\text{l/g}$ Trockengewicht/min) durch Einwirkung steigender Strophanthinkonzentrationen (5×10^{-8} bis $5 \times 10^{-7} \text{ M/l}$) bei $0,9 \text{ mM/l } [\text{Ca}^{++}]_e$ (0 = Kontrolle) und Variation des $p\text{O}_2$ zwischen 670 und 150 mm Hg. Angegeben sind die Mittelwerte ($\bar{x}$) und ihre mittleren Fehler ($s_{\bar{x}}$) aus 6 Einzelversuchen.

Noradrenalin [mM]	P _{max} [mm Hg]	dp/dt _c [mm Hg/sec]	dp/dt _r [mm Hg/sec]	0 → P _{max} [sec]	P _{max} → 0 [sec]	Q _{O₂} [μl/gTG/min]	Laktat [μM/gTG/min]	K ⁺ [mEq/l]
Kontrolle	43,0± 3,6	585,6± 39,2	514,1± 32,1	0,140±0,004	0,166±0,004	60,0± 8,2	0,340±0,015	7,20±0,11
1 x 10 ⁻⁹	42,8± 3,7	600,6± 30,6	505,9± 31,0	0,142±0,002	0,167±0,004	56,9± 7,7	0,346±0,024	7,23±0,05
5 x 10 ⁻⁹	43,0± 4,1	592,7± 42,3	532,1± 39,9	0,138±0,003	0,165±0,004	56,3± 7,7	0,384±0,024	7,16±0,06
1 x 10 ⁻⁸	39,5± 1,1	559,4± 17,1	505,8± 16,4	0,138±0,002	0,161±0,004	56,0± 9,7	0,352±0,017	7,22±0,10
5 x 10 ⁻⁸	62,3± 5,6	923,7± 72,8	846,7± 65,6	0,148±0,003	0,150±0,002	62,4± 8,2	0,373±0,028	7,29±0,06
1 x 10 ⁻⁷	75,1± 3,6	1171,4± 66,6	1093,0± 34,3	0,138±0,010	0,138±0,003	67,9± 8,2	0,381±0,024	7,20±0,09
5 x 10 ⁻⁷	105,6± 3,2	2140,6±106,7	1795,1± 76,7	0,115±0,010	0,135±0,003	88,4± 7,5	0,401±0,024	7,21±0,08
Kontrolle	59,6± 7,6	783,3± 90,2	734,3± 89,2	0,124±0,004	0,172±0,005	78,9± 9,0	0,213±0,033	7,03±0,10
1 x 10 ⁻⁹	59,0± 7,4	799,9± 91,9	723,4± 92,3	0,121±0,004	0,178±0,006	81,9± 8,5	0,236±0,012	7,06±0,09
5 x 10 ⁻⁹	57,7± 7,8	814,7± 93,4	734,9± 95,9	0,120±0,004	0,179±0,006	82,9± 9,6	0,233±0,020	-
1 x 10 ⁻⁸	58,4± 7,7	818,1± 81,0	777,4±111,8	0,117±0,004	0,176±0,007	84,4±10,3	0,230±0,032	7,04±0,09
5 x 10 ⁻⁸	72,8± 8,2	1140,1±103,6	1082,0±120,2	0,106±0,003	0,165±0,008	91,0±11,0	0,305±0,054	7,12±0,11
1 x 10 ⁻⁷	80,3± 7,8	1376,1±122,0	1293,4±126,9	0,095±0,003	0,162±0,008	96,0± 9,5	0,457±0,114	7,08±0,12
5 x 10 ⁻⁷	86,4±10,1	1764,7±257,9	1497,7±188,8	0,081±0,001	0,162±0,010	99,9± 9,8	0,596±0,191	7,19±0,17
Kontrolle	48,0± 4,6	727,7± 60,7	586,5± 53,0	0,115±0,005	0,168±0,002	46,9±13,0	0,501±0,099	7,39±0,21
1 x 10 ⁻⁹	46,9± 4,9	725,0± 70,2	602,3± 69,6	0,116±0,005	0,169±0,002	47,4±11,7	0,601±0,031	7,37±0,05
5 x 10 ⁻⁹	47,0± 4,8	722,0± 73,1	597,0± 72,4	0,117±0,005	0,164±0,002	48,9±11,1	0,636±0,106	7,42±0,07
1 x 10 ⁻⁸	48,9± 6,8	730,6± 86,6	654,2±106,3	0,112±0,006	0,159±0,004	50,6±12,6	0,810±0,144	7,38±0,04
5 x 10 ⁻⁸	55,4± 5,6	879,5± 74,0	790,0± 81,2	0,102±0,004	0,148±0,003	51,7±13,0	0,935±0,126	7,41±0,05
1 x 10 ⁻⁷	59,5± 6,1	1021,0±108,2	905,2±100,4	0,091±0,003	0,141±0,003	51,9±15,2	1,172±0,150	7,40±0,05
5 x 10 ⁻⁷	56,4±11,9	1063,0± 55,0	937,0±171,0	0,080±0,010	0,136±0,008	54,0±16,5	1,452±0,257	7,39±0,30

4. Meßergebnisse unter steigenden Noradrenalinkonzentrationen und Variation des Sauerstoffpartialdruckes ausgehend von 0,9 mM/l [Ca⁺⁺]_e (≅ Kontrolle). Angegeben sind die Mittelwerte ($\bar{x}$) und ihre mittleren Fehler ($s_{\bar{x}}$) aus 6 Einzelversuchen.

Eine Steigerung der NoradrenalinKonzentration auf 1×10^{-6} M/l erwies sich - unabhängig von pO_2 - als toxisch für das Meerschweinchenmyocard, da unter diesen Bedingungen fast alle Versuche wegen des Auftretens von Arrhythmien abgebrochen werden mußten.

Wie aus der Abb. 11 hervorgeht, weist die prozentuale Steigerung der Kontraktionsgeschwindigkeit durch Noradrenalinzugabe eine deutliche Abhängigkeit vom vorgegebenen pO_2 im Perfusionsmedium auf. Im therapeutischen Bereich ließ sich bei max. O_2 -Äquibrierung ($pO_2 = 670$ mm Hg) eine maximale Steigerung von dp/dt_c um etwa 260% gegenüber dem Ausgangswert erzielen. Durch Senkung des pO_2 auf 350 mm Hg war nur mehr eine Steigerung um maximal 125% möglich. Eine weitere Reduktion des pO_2 auf 150 mm Hg erlaubte schließlich nur noch eine Zunahme von dp/dt_c um maximal 50% gegenüber dem Ausgangswert.

Bei Verminderung des Sauerstoffpartialdruckes auf 100 mm Hg traten im Gegensatz zu den Versuchen unter O_2 -Äquilibrium schon bei niedrigeren NoradrenalinKonzentrationen (1×10^{-7} M/l) Arrhythmien als toxische Zeichen in Erscheinung.

Unter niedrigen Sauerstoffpartialdrucken (pO_2 von 350 und 100 mm Hg) bedingte eine Erhöhung der NoradrenalinKonzentration eine zunehmende Verkürzung der Kontraktionsphase ($0 \rightarrow P_{max}$) von etwa 0,12 auf 0,08 sec bei 5×10^{-7} M/l, während unter maximaler O_2 -Äquibrierung des Perfusates bis auf eine Verkürzung bei 5×10^{-7} M/l gegenüber Kontrolle keine Veränderung der Verkürzungszeit zu verzeichnen war.

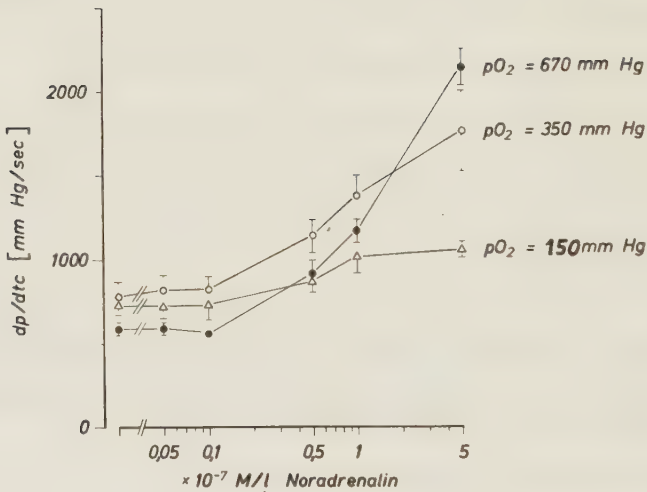


Abb. 11:

Veränderung der Kontraktionsgeschwindigkeit (Ordinate: in mm Hg/sec) unter Einwirkung steigender Noradrenalin-konzentrationen (1×10^{-9} bis 5×10^{-7} M/l) bei $0,9 \text{ mM/l } [Ca^{++}]_e$ (0 = Kontrolle) und Variation des pO_2 . Angegeben sind die Mittelwerte ($\bar{x}$) und ihre mittleren Fehler ($s_{\bar{x}}$) aus 6 Einzelversuchen.

Insgesamt jedoch war unter der maximalen O_2 -Äquilibration die Verkürzungszeit mit etwa 0,14 sec deutlich gegenüber den Werten unter Hypoxie verlängert. Die Erschlaffungszeit blieb bei einem pO_2 von 350 mm Hg durch Erhöhung der NoradrenalinKonzentrationen weitgehend unbeeinflusst, jedoch fand sich unter einem O_2 -Partialdruck von 670 und 150 mm Hg eine Verkürzung auf etwa 0,16 sec bei einer Konzentration von 1×10^{-8} M/l und auf etwa 0,14 sec bei 1×10^{-7} M/l.

Ein im Kurvenverlauf der Kontraktionsgeschwindigkeit ähnliches Verhalten zeigte der Sauerstoffverbrauch unter Noradrenalineinwirkung (Abb. 12).

Unter hohem Sauerstoffpartialdruck ($pO_2 = 670$ mm Hg) betrug der Sauerstoffverbrauch bei Versuchsbeginn $55 \mu\text{l/gTG/min}$ und nahm unter steigenden Strophanthinkonzentrationen um etwa 60% auf $88 \mu\text{l/gTG/min}$ zu. Eine deutlich geringere Zunahme von maximal 20% ergab sich bei leichter Hypoxie ($pO_2 = 350$ mm Hg) unter der bereits bei Versuchsbeginn erhöhte $\dot{Q}_{O_2}$ nur noch von 80 auf $96 \mu\text{l/gTG/min}$ gesteigert werden konnte.

Bei einer Reduktion des Sauerstoffpartialdruckes auf 150 mm Hg fand sich bereits bei Versuchsbeginn ein mit $47 \mu\text{l/gTG/min}$ gegenüber den beiden höheren O_2 -Partialdrücken verminderter Sauerstoffverbrauch, der unter steigenden NoradrenalinKonzentrationen nur noch um etwa 15% auf $54 \mu\text{l/gTG/min}$ gesteigert wurde.

Die Laktatabgabe aus den Herzen (Abb. 13) betrug zu Versuchsbeginn bei O_2 -Äquilibration ($pO_2 = 670$ mm Hg) und unter leichter Hypoxie

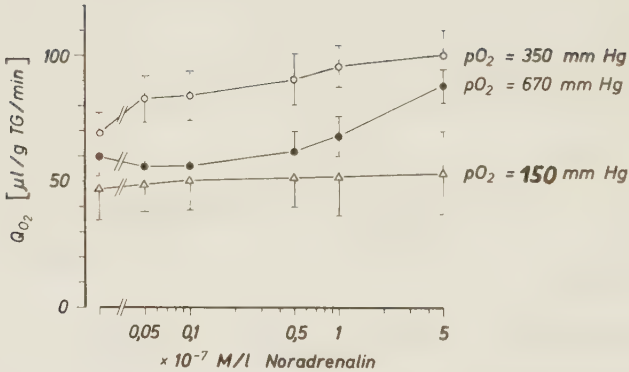


Abb. 12:

Beeinflussung des Sauerstoffverbrauches (Ordinate: in $\mu\text{l/g}$ Trockengewicht/min) durch Einwirkung steigender NoradrenalinKonzentrationen (1×10^{-9} bis 5×10^{-7} M/l) ausgehend von $0,9 \text{ mM/l } [\text{Ca}^{++}]_e$ als Kontrolle (0) und Variation des pO_2 . Angegeben sind die Mittelwerte ($\bar{x}$) und ihre mittleren Fehler ($s_{\bar{x}}$) aus 6 Einzelversuchen.

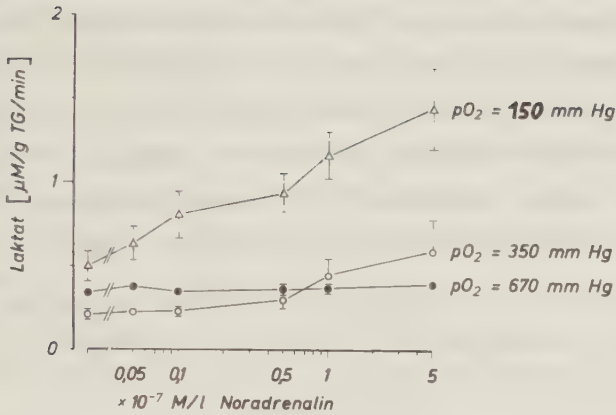


Abb. 13:

Beeinflussung der Laktatbildung (Ordinate in μ l/g Trockengewicht/min) durch Einwirkung steigender NoradrenalinKonzentrationen (1×10^{-9} bis 5×10^{-7} M/l) ausgehend von $0,9 \text{ mM/l } [Ca^{++}]_e$ als Kontrolle (0) und Variation des pO_2 . Angegeben sind die Mittelwerte ($\bar{x}$) und ihre mittleren Fehler ($s_{\bar{x}}$) aus 6 Einzelversuchen.

($pO_2 = 350 \text{ mm Hg}$) gleichermaßen etwa $28 \mu\text{M/gTG/min}$, jedoch ergab sich lediglich bei einem pO_2 von 350 mm Hg unter steigenden Noradrenalin-konzentrationen eine Erhöhung der Laktatproduktion auf maximal $0,6 \mu\text{M/gTG/min}$. Bei O_2 -Äquilibrium dagegen zeigte sich keine Zunahme der Milchsäureproduktion. Mit $0,5 \mu\text{M/gTG/min}$ war unter schweren Hypoxiebedingungen ($pO_2 = 150 \text{ mm Hg}$) bereits bei Versuchsbeginn die Laktat-abgabe gegenüber den entsprechenden Werten bei 670 mm Hg erhöht. Der Unterschied der Mittelwerte ist mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $0,01$ statistisch gesichert. Unter Noradrenalineinwirkung war dann eine Steigerung auf maximal $1,45 \mu\text{M/gTG/min}$ zu verzeichnen.

Eine von steigenden Noradrenalin-konzentrationen oder vom pO_2 abhängige Veränderungen des Kaliumgehaltes im venösen Perfusat trat nicht in Erscheinung (Tab. 4).

D. DISKUSSION

=====

Neuere Untersuchungen zur Klärung des zellulären Angriffs von Sauerstoffmangelzuständen am Myocard ließen besonders zwei Wirkungsmöglichkeiten stärkeres Interesse finden. Ein großer Teil der Autoren (OLSON et al., 1972; PURI et al., 1971; SCHEUER et al., 1972) sieht die wesentliche Ursache der durch Hypoxie bedingten Kontraktilitätsminderung in der reduzierten ATP-Bildung und damit in einer Beschränkung der Energiebelieferung der kontraktilen Systeme. Diese Auffassung beruht vor allem auf Befunden von MICHAL et al. (1959), BENDER et al. (1965), KRAUPP et al. (1971) und GUDBYARNASON (1972), die unter Hypoxiebedingungen eine deutliche Verminderung des Gehaltes an energiereichen Phosphaten bei gleichzeitigem Anstieg des Orthophosphatgehaltes im Herzmuskelgewebe nachweisen konnten. SCHEUER et al. (1970) und HEWITT et al. (1973) konnten zeigen, daß Ratten- bzw. Hundeherzen von Tieren, die mit Reserpin bzw. einer Fettdiät vorbehandelt waren und damit größere myocardiale Glycogenspeicher aufwiesen, unter Anoxie eine noch deutlich bessere mechanische Leistung vollbrachten, als Herzen ohne Glycogenvorräte. In elektronenmikroskopischen Untersuchungen von WEISSLER et al. (1968) fand sich, daß die durch Anoxie induzierten morphologischen Veränderungen an den Mitochondrien und den longitudinalen Tubuli weitgehend verhindert werden konnten, wenn den Herzen ausreichend Energie in Form von Glucose zur Verfügung stand.

Eine andere Gruppe von Autoren sieht die primäre Wirkung von

Hypoxie in einer Beeinflussung des myoplasmatischen Ca^{++} -Haushaltes. In einer Übersicht von KATZ (1972) werden zwei Wirkungsmöglichkeiten besonders hervorgehoben, die den negativ inotropen Effekt von Ischämie befriedigend erklären könnten: Zum einen der verminderte Ca^{++} -Einstrom während der Depolarisation und zum anderen die Verdrängung der Ca^{++} -Ionen vom Troponin A infolge vermehrt anfallender H^+ -Ionen aus der anaeroben Glycolyse. So berichtete DHALLA (1973) von Befunden, in denen eine verminderte mitochondriale Ca^{++} -Aufnahme bei gesenktem pH beobachtet werden konnte. In den Versuchen von DOWNING et al. (1966) zeigte sich selbst bei niedrigen arteriellen Sauerstoffpartialdrücken von 30 mm Hg bei im Normbereich gehaltenen pH-Werten nur eine minimale Verminderung der Kontraktilität. Dies steht in Einklang mit Ergebnissen von WILDENTHAL et al. (1968), die bei Infusion von Milchsäure einen erheblichen Abfall von dp/dt_c fanden, der bei Korrektur der Acidose durch THAM weitgehend rückgängig gemacht werden konnte.

In den vorliegenden Untersuchungen fand sich unter Hypoxiebedingungen keine signifikante Verminderung der Kontraktilität bei Perfusion der Herzen mit 0,9 mM/l Calcium enthaltender Tyrodelösung. Dies steht im Gegensatz zu den Befunden von SCHEUER et al. (1970), TSIFUTIS et al. (1970), TYBERG et al. (1970), SONNENBLICK et al. (1972), und OLSON (1972), mag jedoch darauf beruhen, daß die Ergebnisse dieser Autoren unter zum Teil völlig anoxischen Bedingungen erzielt wurden, welche einem Sauerstoffpartialdruck von maximal 5 mm Hg entsprachen (SCHEUER, 1971). In unseren Versuchen trat als

sicherstes Zeichen einer Anaerobiose (CASE, 1966; KOERNER, 1971) eine gegenüber Kontrolle ($0,9 \text{ mM/l Ca}^{++}$, max. O_2 -Äquilibration) um 200% gesteigerte Laktatproduktion erst bei einem Sauerstoffpartialdruck von 150 mm Hg in Erscheinung. Offenbar konnte hier durch Forcierung der anaeroben Glycolyse, das durch den niedrigen pO_2 entstandene Energiedefizit gedeckt und so die Kontraktilität gehalten werden. Zum anderen schien aber die Laktatproduktion noch so niedrig zu liegen, daß keine erhebliche pH-Verschiebung mit direkter Beeinflussung der Kontraktilität daraus resultierte.

Eine geringe, aber nicht signifikante Steigerung der Kontraktilität ließ sich bei einem Sauerstoffpartialdruck von 350 mm Hg beobachten. SCHEUER et al. beschrieben 1972, daß es nach kurz-dauernder Anoxie zu einem geringen Anstieg des linksventrikulären Druckes kam. Nach allgemeiner Auffassung werden solche Effekte auf eine durch den Ischämieereiz erfolgte Catecholaminfreisetzung zurückgeführt (NEWMAN, 1971; SCHEUER, 1972). Diese Freisetzung der adrenergen Transmitter geht nach WOLLENBERGER et al. (1965) mit einem Anstieg der Phosphorylaseaktivität und damit einer verbesserten Energiebereitstellung einher.

Untersuchungen über die Beeinflussung des Sauerstoffverbrauches durch Hypoxie haben zum Teil recht unterschiedliche Ergebnisse gebracht. So beschrieben z.B. VANCE et al. (1971) einen unveränderten O_2 -Verbrauch unter Hypoxie, welches sie mit einer gesteigerten Sauerstoffextraktion aus dem Perfusat in Verbindung brachten. Im Gegensatz dazu fanden TSIFUTIS et al. (1970) sowie SCHEUER et al. (1971) eine

Abnahme des O_2 -Verbrauches unter Sauerstoffmangelbedingungen. Übereinstimmend wird eine enge Beziehung zwischen Calciumhaushalt und Sauerstoffverbrauch angenommen, welches vor allem auf Befunden beruht, die auf eine direkte Abhängigkeit der Aktivität glycolytischer Enzyme von der myoplasmatischen Calciumionenkonzentration hingewiesen haben (Literatur z.B. bei KREBS, 1970).

In der vorliegenden Untersuchung zeigte sich eine geringe Abnahme des Sauerstoffverbrauches bei einem pO_2 von 150 mm Hg (0,9 mM/l Calcium), welches wohl bei gleichzeitig erhöhter Laktatproduktion als Zeichen einer infolge O_2 -Mangels behinderten oxydativen Phosphorylierung angesehen werden kann. Inwieweit eine primäre Störung des Calciumhaushaltes mit nachfolgender Verminderung des Sauerstoffverbrauches vorliegt, kann nicht sicher beurteilt werden. Die in früheren Untersuchungen nachgewiesene enge Verknüpfung zwischen dem Sauerstoffverbrauch des Herzens und der Kontraktionsgeschwindigkeit dp/dt_c (Lit. bei KREBS, 1970) scheint den vorliegenden Untersuchungen zufolge unter niedrigen Sauerstoffpartialdrucken bei 0,9 mM/l Calcium aufgehoben zu sein. Ebenso fanden wir auch unter steigenden Calciumionen-, Strophanthin- und Noradrenalin-konzentrationen bei einem pO_2 von 150 mm Hg trotz gering erhöhter Kontraktionsgeschwindigkeit keine Zunahme des Sauerstoffverbrauches mehr.

Auffällige Unterschiede in den Versuchsergebnissen erhielten wir, wenn die Herzen über 0,2 und 0,5 mM/l Calcium enthaltende Tyrodelösungen perfundiert wurden und bei einer Calciumionenkonzentration von 0,9 mM/l die metabolischen und mechanischen Parameter mit den

Versuchen verglichen wurden, die gleich mit 0,9 mM/l Calcium begannen. Unter diesen Bedingungen fand sich eine signifikante Abnahme der Kontraktilität bei einem pO_2 von 350 und 150 mm Hg. Der Sauerstoffverbrauch lag bei diesen Versuchen in Absolutwerten unter jedem O_2 -Partialdruck deutlich niedriger, als in den Versuchen, die mit 0,9 mM/l Calcium begonnen wurden. Zu einer nennenswert gesteigerten Laktatproduktion kam es hier bei einem pO_2 von 150 mm Hg nicht.

Diese Befunde könnten darauf hinweisen, daß es bei stärkerer Beladung subzellulärer Strukturen mit Calciumionen (0,9 mM/l) nur zu einer relativ geringen Verminderung des verfügbaren Calciums unter hypoxischen Bedingungen kommt. Möglicherweise wird trotz gesteigerter H^+ -Ionenbildung aus dem anaeroben Stoffwechsel die Abdissoziation des Calciums einerseits nicht entscheidend behindert werden, und da andererseits die Affinität der H^+ -Ionen zu den kontraktilen Proteinen wahrscheinlich nicht größer sein wird als die der Calciumionen, werden diese in ausreichendem Maße zur Kontraktion verfügbar sein. Eine Bekräftigung dieser Annahme könnte in der unter einem pO_2 von 150 mm Hg gegenüber O_2 - Äquilibrierung bei einer Calciumionenkonzentration von 0,9 mM/l gleichbleibenden Kontraktilität, der nur geringen Abnahme des Sauerstoffverbrauches und der gesteigerten anaeroben Glycolyse gesehen werden.

Den vorliegenden Befunden zufolge scheint jedoch bei primär geringer Beladung der Herzmuskelzelle mit Calciumionen (0,2 und 0,5 mM/l) der Einfluß von Hypoxie weit ausgeprägter zu sein. Bei stärkerem

O_2 -Mangel ($pO_2 = 350$ und 150 mm Hg) sahen wir unter diesen Bedingungen ($0,2$ und $0,5$ mM/l Ca^{++}) eine signifikante Verminderung der Kontraktilität sowie des Sauerstoffverbrauches (150 mm Hg pO_2) und eine selbst bei einem pO_2 von 150 mm Hg nicht zunehmende Laktatbildung. Diese Beobachtung könnte so gedeutet werden, daß bereits primär auf Depolarisation eine geringere Menge an Calcium verfügbar und darüberhinaus die mitochondriale Ca^{++} -Aufnahme infolge des gesenkten intrazellulären pH vermindert ist (DHALLA, 1973). Die kompetitive Verdrängung der verminderten freien Calciumionen vom Troponin A (KATZ, 1972) durch vermehrt anfallende H^+ -Ionen mag für die obengenannten Effekte mit verantwortlich sein.

In den Versuchen, in denen die Wirkung steigender extrazellulärer Calciumionenkonzentrationen geprüft wurde, fand sich unabhängig vom pO_2 ein deutlich "zweistufiger" Kurvenverlauf für die mechanischen Parameter und den Sauerstoffverbrauch. Ein rascher Anstieg zwischen niedrigen Calciumionenkonzentrationen von $0,2$ bis $1,8$ mM/l war stets gefolgt von einem erheblich geringerem Kurvenanstieg von $1,8$ bis $7,2$ mM/l Calcium. Dieser Kurvenverlauf fand sich - wenn auch nur angedeutet - selbst bei einem pO_2 von 150 mm Hg. Dieses Phänomen kann u.a. wohl als eine unter hohen Calciumionenkonzentrationen zunehmende Absättigung der Calciumbindungsstellen am kontraktilen System gedeutet werden. Unter Sauerstoffmangel wird es dann in Korrelation zum Grade der Hypoxie zu einer Besetzung der Calciumbindungsstellen mit H^+ -Ionen kommen, welche sich in einer absolut geringeren Zunahme der Kontraktilitätssteigerung, wie auch in einem Fortbestehen des "Sättigungsphänomens" erkennen ließe. Eine weitere Bestätigung für diese Annahme

liegt auch im Verhalten des Sauerstoffverbrauches, wie auch im Nichtansteigen der Laktatproduktion unter niedrigen Sauerstoffpartialdrucken.

Die in der vorliegenden Arbeit beobachtete Steigerung der Kontraktilität durch Erhöhung der Calciumionenkonzentrationen und max. O₂-Aquilibrierung des Perfusates sowie die unter Hypoxie geringere Kontraktilitätssteigerung steht im Einklang mit Befunden von TYBERG et al. (1970). Einen deutlichen Anstieg des Sauerstoffverbrauches bei Erhöhung extrazellulärer Calciumionenkonzentrationen sahen mit uns übereinstimmend auch FEINBERG et al. und SONNENBLICK et al. Dagegen konnten GILMORE et al. (1968) keinen eindeutigen Effekt steigender Calciumionenkonzentrationen auf den myocardialen Sauerstoffverbrauch nachweisen.

Entgegen ihrer Bedeutung nicht zuletzt in der Therapie primär hypoxischen Herzmuskelerkrankungen, liegen nur relativ wenige Untersuchungen über die Veränderung der positiv inotropen Wirkung vor allem der Digitalisglykoside, aber auch der Catecholamine unter Sauerstoffmangelbedingungen vor.

Unter Anoxie sind nach SCHEUER et al. (1971) positiv inotrop wirkende Pharmaka nicht in der Lage, die cardiale Funktion zu steigern. Eine Abschwächung des positiv inotropen Effektes von Isoproterenol bei vorübergehender Coronarinsuffizienz konnten DANIELL et al. (1967) nachweisen, und eine unter Acidose verminderte inotrope Antwort auf Noradrenalin ist von WANG et al. (1965) beschrieben worden.

In der vorliegenden Untersuchung fand sich bei max. O_2 -Äquibrierung des Perfusates, ausgehend von 0,9 mM/l Calcium eine Steigerung der Kontraktionsgeschwindigkeit um max. 100% bei Einwirkung therapeutischer Strophanthin- und eine Zunahme um max. 260% unter therapeutischen Noradrenalin-konzentrationen. Dieses Ergebnis einer stärkeren Steigerung der Kontraktilität unter therapeutischen Noradrenalin-konzentrationen steht in gewissem Einklang mit Befunden von BEISER et al. (1970), die an intakten, ungereizten Hundeherzen eine Steigerung der Kontraktionskraft mit prätoxischen Isoproterenolkonzentrationen um 150% und mit prätoxischen Strophanthinkonzentrationen dagegen nur um 50% sahen. Die Ursache dieses Wirkungsunterschiedes sahen die Autoren in einer differentiellen Beeinflussung des peripheren Widerstandes und der Herzauswurfleistung. Da ähnliche Ergebnisse in unseren Versuchen an isolierten Herzen gefunden wurden, könnte dieser Befund vor allem mit einer unterschiedlichen quantitativen Beeinflussung des myoplasmatischen Calciumhaushaltes durch beide Substanzen in Verbindung gebracht werden.

Bei der Senkung des pO_2 auf 350 mm Hg zeigte sich keine Abschwächung des positiv inotropen Effektes von Strophanthin, während bei einem pO_2 von 150 mm Hg nur noch eine Steigerung von dp/dt_c um maximal 45% ausgehend von 0,9 mM/l Calcium möglich war.

Als Zeichen einer anaeroben Glycolyse trat vor allem bei einem O_2 -Partialdruck von 150 mm Hg eine konzentrationsabhängige Steigerung der Laktatproduktion in Erscheinung, so daß insbesondere wegen des gleichbleibend niedrigen Sauerstoffverbrauches ein primärer Mangel

an Energieträgern als Ursache für die Verminderung der positiv inotropen Wirkung des Strophanthins angenommen werden kann. Diese Annahme kann wohl auch für Noradrenalin gelten, da sich hier prinzipiell ähnliche Veränderungen ergaben.

In Übereinstimmung mit Befunden von HARRISON et al. (1968) und WILLIAMS et al. (1968) fiel auch uns auf, daß unter Hypoxie schon bei niedrigen Strophanthinkonzentrationen Arrhythmien als toxisches Zeichen in Erscheinung traten. Darüberhinaus sahen wir aber auch unter steigenden Calciumionen- und Noradrenalin-konzentrationen ein gehäuftes Auftreten von Arrhythmien unter Sauerstoffmangelbedingungen.

Eine Veränderung des Kaliumgehaltes im venösen Perfusat konnte im Gegensatz zu GILMORE et al. (1968) und HARRISON et al. (1968), die einen Anstieg des Kaliums unter Calcium- bzw. Strophanthineinwirkung sahen, von uns nicht beobachtet werden. Methodische Unterschiede können hier als Ursache dieser Diskrepanz nicht ausgeschlossen werden.

E. ZUSAMMENFASSUNG

=====

An isolierten, elektrisch gereizten und isovolämisch perfundierten Meerschweinchenherzen wurde in getrennten Versuchen die Beeinflussung mechanischer und metabolischer Parameter durch steigende Strophanthin-, Noradrenalin- und Calciumionenkonzentrationen bei Variation des arteriellen Sauerstoffpartialdruckes geprüft.

1. Unter kontrollbedingungen ($0,9 \text{ mM/l } [\text{Ca}^{++}]_e$) ergab sich durch Senkung des $p\text{O}_2$ keine signifikante Veränderung der Kontraktilität. Eine Verminderung des Sauerstoffverbrauches um 30% und ein Anstieg der Laktatbildung um 200% ließen sich erst bei einem $p\text{O}_2$ von 150 mm Hg verzeichnen.
2. Unter optimaler O_2 -Versorgung konnte die Kontraktilität mit steigenden Calciumionen- bzw. Noradrenalinkonzentrationen stärker gesteigert werden als unter Strophanthineinwirkung. Dagegen war die Abschwächung des positiv inotropen Effektes durch Hypoxie (350 und 150 mm Hg) unter Noradrenalin und Strophanthin wesentlich geringer als unter Calcium.
3. Der Sauerstoffverbrauch wurde bei allen drei Substanzen bei einem $p\text{O}_2$ von 670 und 350 mm Hg konzentrationsabhängig gesteigert, während er unter Hypoxie (150 mm Hg) bereits bei Versuchsbeginn erniedrigt war und nicht mehr erhöht wurde.

4. Unter steigenden Calciumionenkonzentrationen ließ sich selbst bei einem pO_2 von 150 mm Hg keine vermehrte Laktatbildung nachweisen. Unter Strophanthin- und Noradrenalineinwirkung stieg die Laktatproduktion bei leichter Hypoxie ($pO_2 = 350$ mm Hg) nur gering an, während sie unter einem pO_2 von 150 mm Hg bereits unter Kontrolle erheblich gesteigert war. Eine weitere Zunahme der Laktatbildung fand sich bei einem pO_2 von 150 mm Hg nur unter steigenden Strophanthinkonzentrationen.
5. Die erhobenen Befunde werden zum einen mit der Beeinflussung des myocardialen Calciumhaushaltes durch vermehrt anfallende H^+ -Ionen aus der anaeroben Glycolyse und zum anderen mit der Limitierung des Energiestoffwechsels durch Sauerstoffmangel in Verbindung gebracht.

F. LITERATURVERZEICHNIS

=====

- BASON, R., C.E. BILLINGS, E.L. FOX, R.J. GERKE, H.S. TURNER:
Energy sources during muscular work under normoxic and
hypoxic conditions. J.appl.Physiol. 31, 392, 1971
- BEISER, D., S.T. EPSTEIN, R.E. GOLDSTEIN, M. STAMPFER, E. BRAUNWALD:
Comparison of the peak inotropic effects of a catecholamine
and a digitalis glycoside in the intact canine heart.
Circulation XLII, 805, 1970
- BENDA, L., D. DONEFF, K. MOSER:
Experimentelle Untersuchungen über den Herzstoffwechsel
während Sauerstoffmangels. Wiener Zeitschr.f.Innere Medizin
46, 4, 1965
- CASE, R.B.:
Effect of low pO_2 on left ventricular function.
Proc.int.Symp.cardiovas.and respir. Effects of Hypoxia,
Karger, Basel/New York pp. 191-207, 1966
- DANIELL, H.B., E.E. BAGWELL, R.P. WALTON:
Limitation of myocardial function by reduced coronary blood
flow during isoproterenol action. Circ.Res. XXI, 85, 1967
- DHALLA, N.S.:
Mitochondrial Ca^{++} transport in various types of heart failure.
Vortrag auf dem Kongreß der International Study Group for
Cardiac Metabolism, Freiburg 1973
- DOWNING, S.E., N.S. TALNER, T.H. GARDNER:
Influences of hypoxemia and acidemia on left ventricular function.
Am.J.Physiol. 210, 1327, 1966

ESCOBAR, E., N.L. JONES, E. RAPAPORT, I.F. MURRAY:

Ventricular performance in acute normovolemic anemia and effects of beta blockade. *Am.J.Physiol.* 211, 877, 1966

FELDBERG, B., N.R. ZAMFIRESCU:

Changes of heart dynamic in Hypoxie and Hyperoxie.
Pflügers Arch. 312, R 21, 1969

FOWLER, N.O., J.C. HOLMES:

Ventricular function in anemia. *J.appl.Physiol.* 31, 260, 1971

GILMORE, J.P., W.M. DAGGETT, R.H. McDONALD, S.J. SARNOFF:

Influence of calcium on myocardial potassium balance, oxygen consumption, and performance. *Am.Heart J.* 75, 215, 1968

GUDBJARNASON, S.:

Acute alterations in energetics of ischemic heart muscle.
Cardiology 56, 232, 1971/72

HARRISON, D.C.:

Role of hypoxia in digitalis toxicity. *Am.J.Med.Sci.* 256, 352, 1968

HEWITT, R.L., D.M. LOLLEY, G.A. ADROUNY, T. DRAPANAS:

Protective effect of myocardial glycogen on cardiac function during anoxia.
Surgery 73, 444, 1973

KATZ, A.M.:

Effects of ischemia on the cardiac contractile proteins.
Cardiology 56, 276, 1971/72

KLAUS, W., R. KREBS:

Eine verbesserte Methode zur gleichzeitigen Messung des Sauerstoffverbrauchs und der mechanischen Aktivität isolierter Muskelpräparate. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch.Pharmakol.* 261, 93, 1968

KOERNER, S.K.:

Oxygen in ischemic heart disease. Am.Heart J. 82, 269, 1971

KRAUPP, O., B. PLANK, W.D. STÖHLINGER, K. TURNHEIM, J.J. CHIRIKDJAN:

The dependence of myocardial substrate levels on the arterial oxygen tension in the cat in vivo. Pflügers Arch. 327, 132, 1971

KREBS, R.:

Über einige zelluläre Grundlagen der positiv inotropen Wirkung von Herzglykosiden, Katecholaminen und Methylxanthinen.

Hippokrates 41, 354, 1970

KREBS, R.:

Über die unterschiedliche Wirkung von Calcium und Noradrenalin auf den Sauerstoffverbrauch isolierter Meerschweinchenvorhöfe.

Pflügers Arch. 315, 110, 1970

KREBS, R.:

Zur Beeinflussung des myocardialen Sauerstoffverbrauches durch positiv inotrop wirkende Substanzen. Dtsch.med.Wschr. 95,

2037, 1970

KREBS, R.:

Über die Beteiligung des basalen Sauerstoffverbrauchs, der Aktivierung des Myocards sowie hämodynamischer Parameter am

Gesamtsauerstoffverbrauch des Herzens. Klin.Wschr. 48, 767, 1970

MICHAL, G., S. NAEGLE, W.H. DANFORTH, F.B. BALLARD, R.J. BING:

Metabolic changes in heart muscle during anoxia. Am.J.Physiol. 197, 1147, 1959

NAKHJAVAN, F.K., R. PARAMESWARAN, C.Y LU, N. SRINIVASAN, H. GOLDBERG:

Effects of hypoxia, reoxygenation and temperature on cat papillary muscle. Am.J.Physiol. 220, 1289, 1971

NEWMAN, W.H., P.P. MATHUR, R.P. WALTON:

Catecholamines and local rebound in left ventricular contractile force after release of coronary artery occlusion. Cardiovasc.Res. 5, 81, 1971

OLSON, R.E., N.S. DHALLA, C.N. SUN:

Changes in energy stores in the hypoxic heart.

Cardiology 56, 114, 1971/72

PURI, P.S., S. GUDBJAMASON:

Changes in myocardial high energy phosphate levels and left ventricular function after coronary artery occlusion in anaesthetized dogs. Cardiovasc.Res. 5, 451, 1971

SCHEUER, J., S.W. STEZOSKI:

The effect of pharmacologic agents upon the dynamics of anoxic perfused rat hearts. Proc.Soc.Exp.Biol.Med. 137, 1355, 1971

SCHEUER, J.:

Pathogenic significance of disproportion between myocardial oxygen supply and consumption. Myocardiology 1, 721, 1972

SCHEUER, J., W. STEZOSKI:

Protective role of increased myocardial glycogen stores in cardiac anoxia in the rat. Circ.Res. 27, 835, 1970

SONNENBLICK, E.H., E.S. KIRK:

Effect of hypoxia and ischemia on myocardial contraction. Cardiology 56, 302, 1971/72

TSIFUTIS, A., R.M. BURTON, D. GOLDRING:

The effect of hypothermia and anoxia upon oxygen consumption and contractility of human and rat heart muscle. Am.Heart.J. 79, 88, 1970

TYBERG, J.V., L.A. YEATMAN, W.W. PARMLEY, C.W. URSCHEL, E.H. SONNENBLICK:

Effects of hypoxia on mechanics of cardiac contraction. Am.J.Physiol. 218, 1780, 1970

VANCE, J.P., J.R. PARRATT, I. McA. LEDINGHAM:

The effects of hypoxia on myocardial blood flow and oxygen consumption: negative role of β -adrenoreceptors. Clin.Sci. 41, 257, 1971

WANG, H.H., R.L. KATZ:

Effect of changes in coronary blood pH on the heart.

Circ.Res. 17, 114, 1965

WEISSLER, A.M., F.A. KRUGER, N. BABA, D.G. SCARPELLI, R.F. LEIGHTON,
J.K. GALLIMORE:

Role of anaerobic metabolism in the preservation of functional
capacity and structure of anoxic myocardium. J.clin.Invest.

47, 403, 1968

WILDENTHAL, K., D.S. MIERZWIAK, R.W. MYERS, J.H. MITCHELL:

Effects of acute lactic acidosis on left ventricular performance.

Am.J.Physiol. 214, 1352, 1968

WILLIAMS, J.:

Effects of hypoxia on the development of acetylcholinesterase-
induced arrhythmias. Clin.Res. 16, 253, 1968

WOLLENBERGER, A., L. SHAHAB:

Anoxia-induced release of Noradrenaline from the isolated
perfused heart. Nature 207, 88, 1965

Herrn Prof. Dr. med. R. Krebs danke ich sehr herzlich für die Überlassung des Themas und die tatkräftige Förderung der Arbeit.

Für viele nützliche Ratschläge und bereitwillige Hilfestellung bin ich Herrn Dr. med. F. Kersting, für die Unterstützung bei der Durchführung der Versuche Frau Schwarz zu Dank verpflichtet.

L e b e n s l a u f

=====

Am 1. Februar 1949 wurde ich als Sohn des Hoteliers Hans Hertle und dessen Ehefrau Margrit, geb. Sack, in Montabaur geboren.

Von 1955 bis 1959 besuchte ich die Volksschule und anschließend das Staatliche Gymnasium in Montabaur bis zur Reifeprüfung im Jahre 1967. Im Wintersemester 1967/68 studierte ich Biologie an der Universität Mainz und wurde im nächsten Semester nach bestandener Übernahmeprüfung in die Medizinische Fakultät aufgenommen.

1968 legte ich die Naturwissenschaftliche und 1970 die Ärztliche Vorprüfung ab. Am 29. Juni 1973 bestand ich die Ärztliche Prüfung an der Universität Mainz und arbeite seit dem 1. Oktober 1973 als Medizinalassistent am St.-Vincenz-Krankenhaus in Limburg.



